

Product Name	Lartruvo®
Active substance	Olaratumab
Indication and conditions of use	<p>Lartruvo® is indicated in combination with doxorubicin for the treatment of adult patients with advanced soft tissue sarcoma who are not amenable to curative treatment with surgery or radiotherapy and who have not been previously treated with doxorubicin</p> <p>The recommended dose of olaratumab is 15 mg/kg administered by intravenous infusion on days 1 and 8 of each 3 week cycle until disease progression or unacceptable toxicity. Lartruvo® is administered in combination with doxorubicin for up to 8 cycles of treatment, followed by Lartruvo® monotherapy in patients whose disease has not progressed. Doxorubicin is given on day 1 of each cycle following the Lartruvo® infusion.</p>
Conditions, delays and further rules for participation of patients	<p>In order to be included in the program, patients must fulfill the following criteria:</p> <p><b><u>Inclusion criteria</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patients must have been clearly and completely informed by the treating physician and have signed the informed consent form before the start of the program.</li> <li>2. The patient is aged <math>\geq 18</math> years at start of the program;</li> <li>3. The patient has histologically or cytologically confirmed diagnosis of locally advanced unresectable or metastatic STS not amenable to curative treatment with surgery or radiotherapy;             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Patients with a diagnosis of Grade 1 liposarcoma are eligible if there is histological, cytological or radiographic evidence of evolution to more aggressive disease.</li> <li>b. Patients with Kaposi's sarcoma and gastrointestinal stromal tumours (GIST) are excluded.</li> <li>c. Note: Evidence of disease progression is required for patients that are not newly diagnosed.</li> </ol> </li> <li>4. The patient has measurable or non-measurable but evaluable disease as defined by the Response Evaluation Criteria in Solid Tumours. Tumours within a previously irradiated field will be designated as "non target" lesions unless progression is documented or a biopsy is obtained to confirm persistence at least 90 days following completion of radiotherapy.</li> <li>5. The patient has a performance status 0-2 on the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scale;</li> <li>6. The patient has not been previously treated with Doxorubicin.             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. The patient may have had any number of prior systemic cytotoxic therapies for advanced/metastatic disease and is considered an appropriate candidate for anthracycline therapy.</li> <li>b. All previous anticancer treatments must be completed <math>\geq 3</math> weeks (21 days) prior to first dose of Lartruvo®.</li> </ol> </li> <li>7. The patient has resolution of adverse events and of all clinically significant toxic effects of prior loco-regional therapy, surgery,</li> </ol>

radiotherapy, or systemic anticancer therapy to  $\leq$  Grade 1, by National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) Version 4.0.

8. The patient has adequate hematologic, organ, and coagulation function within 2 weeks (14 days) prior to the start of the program.
  - a. Absolute neutrophil count (ANC)  $\geq 1.5 \times 10^9/L$ . Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) cannot be administered within 2 weeks (14 days) prior to the start of the program.
  - b. Platelet count  $\geq 100 \times 10^9/L$ .
  - c. Hemoglobin  $\geq 9.0$  g/dL. No transfusions are allowed within 2 weeks (14 days) prior the start of the program.
  - d. The creatinine clearance is  $\geq 45$  mL/min (Cockcroft-Gault formula).
  - e. Proteinuria  $\leq 1000$  mg in 24 hours (if routine urinalysis indicates  $\geq 2+$  proteinuria).
  - f. Total bilirubin below upper limit of normal (ULN) (except for patients with Gilbert's Syndrome, who must have a total bilirubin  $< 3$  mg/dL).
  - g. Alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase (AST/ALT)  $\leq 3.0 \times$  ULN; if the liver has Tumor involvement, AST and ALT  $\leq 5.0 \times$  ULN are acceptable.
  - h. The patient has adequate coagulation function as defined by International Normalized Ratio (INR) or prothrombin time (PT)  $\leq 1.5 \times$  ULN, and partial thromboplastin time (PTT or aPTT)  $\leq 1.5 \times$  ULN prior to the start of the program.
9. The patient has left ventricular ejection fraction (LVEF)  $\geq 50\%$  assessed prior to the start of the program".
10. Females of child-bearing potential must have a negative serum pregnancy test within 7 days prior to entering the program. Females of child-bearing potential and males must agree to use highly effective contraceptive precautions during the trial and up to 3 months following the last dose of Lartruvo<sup>®</sup>.
11. The patient cannot be satisfactorily treated with the approved and commercially available alternative treatments, in accordance with clinical European guidelines, because of efficacy and/or safety issues.
12. The patient is not eligible for a clinical trial running with Lartruvo<sup>®</sup> and/or a clinical trial running in the envisaged indication of this program.
13. Request is made by a physician experienced in oncology who undertakes to monitor the administration in a setting with available resuscitation equipment and takes necessary precautions for a safe administration.
14. The patient has, in the opinion of the treating physician, a life expectancy of at least 3 months.

**Exclusion criteria**

1. The patient is diagnosed with GIST or Kaposi sarcoma.
2. The patient has been previously treated with doxorubicin or is not

- considered an appropriate candidate for treatment with anthracycline because of previous cardiotoxic therapies.
3. The patient had prior radiotherapy of the mediastinal/pericardial area.
  4. The patient has electively planned or will require major surgery during the course of the program.
  5. The patient is enrolled in, or discontinued study treatment from another trial involving an investigational agent or use of non-approved drug or device within 28 days before start of this program, or concurrent enrolment in any other type of medical research judged scientifically or medically incompatible with this program. Patients participating in surveys or observational studies are eligible to participate to this program.
  6. The patient has uncontrolled intercurrent illness including, but not limited to, an ongoing/active infection requiring parenteral antibiotics, symptomatic congestive heart failure (CHF), left ventricular dysfunction (LVEF <50%), severe myocardial insufficiency, cardiac arrhythmia, cardiomyopathy, or a psychiatric illness/social situation that would limit compliance with program requirements.
  7. The patient has unstable angina pectoris, angioplasty, cardiac stenting, or myocardial infarction within 6 months before start of the program.
  8. The patient has a QTcB interval of >450 msec for males and >470 msec for females on screening electrocardiogram (ECG) utilizing Bazett's correction.
  9. The patient has a known active fungal, bacterial, or viral infection including human immunodeficiency virus (HIV) or viral (A, B, or C) hepatitis (screening is not required).
  10. Olaratumab should be immediately and permanently discontinued in patients who experience Grade 3 or 4 infusion related reactions.
  11. Females who are pregnant or breastfeeding.
  12. Hypersensitivity to Lartruvo®, to any of the excipients or any compound of similar chemical or biologic composition.

Upon request of the prescribing physician and the consent of the patient, the responsible physician of *Eli Lilly Benelux* will evaluate the eligibility on an anonymous basis, and respond (approval or rejection) within 2 working days. The drug will be delivered at the hospital pharmacy where the prescribing physician is working within 2 working days after approval of an initial or renewal request.

<p>Duration of the program</p>	<p>This program starts as soon as it is approved by the national competent authorities (FAGG/FAMPS) and MNP batches are produced and available; The intended start date is October 19th 2017. The program will run until the product will be reimbursed in Belgium in the envisaged indication.</p> <p>In case of reimbursement rejection, the program will stop recruiting new patients.</p> <p><i>Eli Lilly Benelux</i> has the possibility to review the inclusion of new patients whenever :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• new information becomes available,</li> <li>• the benefit/risk ratio has changed,</li> <li>• when there are problems with product availability,</li> <li>• due to changing regulatory environment</li> </ul> <p>A cohort will not be requested at INAMI/RIZIV.</p>
<p>Conditions of distribution</p>	<p>Lartuvo® will be provided free of charge by <i>Eli Lilly Benelux</i> on an individual patient. The drug will be delivered at the hospital pharmacy where the prescribing physician is working within 3 working days after approval of an initial or renewal request.</p> <p>The infusion solution should be prepared using aseptic technique to ensure the sterility of the prepared solution. Each vial is intended for single use only.</p> <p>Patients should be monitored during the infusion for signs and symptoms of infusion-related reactions (IRRs) in a setting with available resuscitation equipment (hospital setting).</p>
<p>Responsible of the program</p>	<p><b>Responsible Physician :</b></p> <p>Dr. Denise De Wiest  Rue du Marquis 1/4B Markiesstraat  Bruxelles 1000 Brussel  +32486586990  de_wiest_denise@lilly.com</p> <p><b>Back-up :</b></p> <p>Dr. Michèle Sangeleer  Rue du Marquis 1/4B Markiesstraat  Bruxelles 1000 Brussel  sangeleer_michele@lilly.com</p> <p><b>Contact address for all requests and questions :</b></p> <p>E-mail : medinfo_belgium@lilly.com  FAX : 02/548.85.49</p>

<p>Modalities for the disposal</p>	<p>Any unused or expired medication needs to be returned to <i>Eli Lilly Benelux</i> or destroyed in accordance with the local requirements as soon as possible after the patient's discontinuation from the Medical Need Program. The medication delivered for an individual patient request in the context of the Medical Need Program can only be used for that particular patient.</p> <p>Any unused portion of olaratumab left in a vial should be discarded in accordance with local requirements, as the product contains no antimicrobial preservatives.</p>
<p>The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions</p>	<p>The following side effects have been reported:</p> <p><b>Infusion reactions</b></p> <p>Lartruvo has been associated with infusion reactions. <b>Tell your doctor or nurse immediately if you feel unwell during infusion.</b> Below is a list of some typical symptoms associated with infusion reactions :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Feeling faint</li> <li>• Fever</li> <li>• Chills</li> <li>• Flushing</li> <li>• Shortness of breath</li> </ul> <p>Other symptoms may occur as well. Your doctor may consider slowing the Lartruvo infusion or interrupting it to manage these symptoms.</p> <p><b>Very common</b> (may affect more than 1 in 10 people) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nausea</li> <li>• pain in your muscles, joints or bones (musculoskeletal pain)</li> <li>• low white blood cell counts (including neutrophils and lymphocytes which may increase the risk of infection)</li> <li>• pain or sores in your mouth or throat (mucositis)</li> <li>• vomiting</li> <li>• diarrhoea</li> <li>• headache</li> <li>• infusion-related reactions</li> </ul> <p><b>Notification of adverse events</b></p> <p>If you get any side effects, talk to your doctor. This includes any possible side effects not listed. You can also report side effects directly via l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Division Vigilance, Eurostation II, Place Victor Horta 40/40, B- 1060 Bruxelles (<a href="http://www.afmps.be">www.afmps.be</a> ou <a href="mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be">adversedrugreactions@fagg-afmps.be</a>) or directly to <i>Eli Lilly Benelux</i>, Markiesstraat 1/4b, 1000 Brussels (<a href="mailto:safety_bemail-drug@lilly.com">safety_bemail-drug@lilly.com</a>)</p> <p>By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.</p>

Nom du Produit	Lartruvo®
Substance Active	Olaratumab
Indication et conditions d'utilisation	<p>Lartruvo®, en association à la doxorubicine, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un sarcome des tissus mous avancé, non éligibles à un traitement curatif par chirurgie ou radiothérapie et qui n'ont pas préalablement été traités par doxorubicine.</p> <p>La dose recommandée d'olaratumab est de 15 mg/kg administrée en perfusion intraveineuse aux jours 1 et 8 de chaque cycle de 3 semaines jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable.</p> <p>Jusqu'à 8 cycles de traitement de Lartruvo® en association à la doxorubicine sont administrés. Au-delà du 8<sup>ème</sup> cycle, Lartruvo® est administré en monothérapie chez les patients dont la maladie n'a pas progressé. La doxorubicine est administrée au jour 1 de chaque cycle, après la perfusion de Lartruvo®.</p>
Conditions, délais et autres critères de participation pour les patients	<p>Pour être inclus dans le programme, les patients doivent remplir les conditions suivantes :</p> <p><b><u>Critères d'inclusion</u></b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Le patient a été clairement et complètement informé par le médecin prescripteur et a signé le consentement informé avant le début du programme.</li> <li>2. Le patient est âgé de ≥18 ans au début du programme;</li> <li>3. Le patient a un diagnostic histologique et cytologique confirmé de sarcome des tissus mous (STS) localement avancé, irrésécable ou métastasié, non éligible pour un traitement curatif soit chirurgical soit radiothérapeutique.             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Les patients avec un diagnostic de liposarcome de grade 1 sont éligibles, s'il existe une évidence histologique, cytologique ou radiographique d'évolution vers une maladie plus agressive.</li> <li>b. Les patients avec sarcome de Kaposi et tumeur stromale gastrointestinale (GIST) sont exclus</li> <li>c. Note: la mise en évidence d'une progression de la maladie est requise pour les patients non nouvellement diagnostiqués.</li> </ol> </li> <li>4. Le patient a une maladie mesurable ou non-mesurable mais évaluable, comme défini dans les « Response Evaluation Criteria in Solid Tumours ». Les tumeurs situés dans une zone préalablement irradiée seront désignées comme lésions "non ciblées", à moins qu'une progression ne soit documentée ou qu'une biopsie ne confirme la persistance à au moins 90 jours suivant la fin de la radiothérapie.</li> <li>5. Le patient a un statut de performance 0-2 sur l'échelle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG);</li> <li>6. Le patient n'a pas été préalablement traité par Doxorubicine.             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Le patient peut avoir reçu n'importe quel nombre de thérapies systémiques cytotoxiques pour maladie avancée/métastasiée</li> </ol> </li> </ol>

	<p>et est considéré comme un candidat approprié pour une thérapie aux anthracyclines.</p> <p>b. Tous les traitements anticancéreux préalables doivent avoir été terminés <math>\geq 3</math> semaines (21 jours) avant la première dose de Lartruvo<sup>®</sup>.</p> <p>7. Le patient a une résolution des effets secondaires et de tous les effets toxiques cliniquement significatifs d'une thérapie antérieure loco-régionale, chirurgicale, radiothérapeutique ou systémique jusqu'à un grade <math>\leq</math> au Grade 1, du « National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events » (NCI-CTCAE) Version 4.0.</p> <p>8. Le patient a une fonction hématologique, organique et de coagulation adéquates dans les 2 semaines (14 jours) avant le début du programme.</p> <p>a. Compte Neutrophiles Absolu (ANC) <math>\geq 1.5 \times 10^9/L</math>. Le « Granulocyte colony-stimulating factor » (G-CSF) ne peut pas avoir été administré dans les 2 semaines (14 jours) précédant le programme.</p> <p>b. Plaquettes <math>\geq 100 \times 10^9/L</math>.</p> <p>c. Hémoglobine <math>\geq 9.0</math> g/dL. Pas de transfusions autorisées dans les 2 semaines (14 jours) avant le début du programme.</p> <p>d. La clairance de créatinine est <math>\geq 45</math> mL/min ( formule de Cockcroft-Gault).</p> <p>e. Protéinurie <math>\leq 1000</math> mg sur 24 heures (si l'analyse urinaire de routine indique <math>\geq 2+</math> de protéinurie).</p> <p>f. Bilirubine totale inférieure à la limite supérieure de la normale (ULN) (excepté les patients avec syndrome de Gilbert qui doivent avoir une bilirubine totale <math>&lt; 3</math> mg/dL).</p> <p>g. Transaminases Alanine aminotransférase/aspartate aminotransférase (AST/ALT) <math>\leq 3.0 \times</math> ULN; si le foie est envahi, des valeurs de AST and ALT <math>\leq 5.0 \times</math> ULN sont acceptables.</p> <p>h. Le patient a une fonction de coagulation adéquate comme définie par l' "International Normalized Ratio" (INR) ou un temps de prothrombine (PT) <math>\leq 1.5 \times</math> ULN, et un temps partiel de thromboplastine (PTT or aPTT) <math>\leq 1.5 \times</math> ULN avant le début du programme.</p> <p>9. Le patient a une fraction d'éjection ventriculaire gauche (LVEF) <math>\geq 50\%</math> évaluée avant le début du programme.</p> <p>10. Les femmes en âge de procréation doivent avoir un test de grossesse sérique négatif dans les 7 jours avant le programme. Les femmes en âge de procréer et les hommes doivent être d'accord d'utiliser une méthode contraceptive hautement efficace pendant le programme et jusqu'à 3 mois après la dernière dose de Lartruvo<sup>®</sup>.</p> <p>11. Le patient ne peut pas être traité de façon satisfaisante par les alternatives approuvées et disponibles sur le marché telles que dans les directives cliniques européennes, pour des raisons d'efficacité ou de tolérance</p> <p>12. Le patient n'est pas éligible pour une étude clinique en cours avec Lartruvo<sup>®</sup> et/ou une étude clinique dans l'indication envisagée dans ce programme.</p>
--	---

13. La demande est introduite par un médecin expérimenté en oncologie et qui s'engage à superviser l'administration dans un établissement disposant d'équipement de réanimation et prend les précautions nécessaires pour une administration en toute sécurité
14. Le patient a –selon l'évaluation du médecin prescripteur- une espérance de vie de plus de 3 mois.

**Critères d'exclusion**

1. Le patient a un diagnostic de tumeur stromale gastrointestinale "GIST" ou de sarcome de Kaposi
2. Le patient a été préalablement traité par doxorubicine ou n'est pas considéré comme un candidat adéquat pour un traitement aux anthracyclines à cause de thérapies antérieures cardiotoxiques.
3. Le patient a eu de la radiothérapie de la zone médiastinale/péricardique.
4. Le patient a une intervention chirurgicale élective planifiée ou requerra une chirurgie majeure en cours du programme.
5. Le patient est enrolé dans- ou a discontinué un traitement dans - une autre étude clinique avec un produit en investigation ou a utilisé un médicament ou un dispositif non approuvé dans les 28 jours avant le début du programme ou est en même temps enrolé dans tout autre type de recherche médicale jugée scientifiquement ou médicalement incompatible avec ce programme. Les patients participant à des enquêtes ou des études observationnelles sont éligibles pour ce programme.
6. Le patient a une maladie intercurrente non-contrôlée, incluant , mais non limitée à une infection en cours/active requérant l'administration d'antibiotiques parentéraux, une insuffisance cardiaque congestive symptomatique (CHF), une dysfonction ventriculaire gauche (LVEF <50%), une insuffisance myocardique sévère , une arythmie cardiaque, une cardiomyopathie, ou une maladie psychiatrique ou une situation sociale qui limiteraient la compliance à un tel programme.
7. Le patient a un angor instable, une angioplastie, un stent cardiaque, ou a eu un infarctus du myocarde au cours des 6 mois précédant le début du programme.
8. Le patient a un intervalle QTcB de >450 msec pour les hommes et >470 msec pour les femmes sur l'électrocardiogramme de contrôle (ECG), en utilisant la correction de Bazett.
9. Le patient a une infection active fongique, bactérienne, ou virale incluant le virus d'immunodéficience humain (HIV) ou une hépatite virale (A, B, or C) (screening non requis).
10. Lartruvo® devrait être interrompu immédiatement et de façon permanente chez les patients qui expérimentent une réaction liée à l'infusion de Grade 3 or 4.
11. Les femmes enceintes ou allaitantes.
12. L'hypersensibilité à Lartruvo®, ou à l'un de ses excipients ou à tout



	<p>composant ou substance biologique ou chimique similaire.</p> <p>Sur demande du médecin prescripteur et après consentement écrit du patient, le Médecin Responsable de <i>Eli Lilly Benelux</i> évaluera l'éligibilité du patient sur une base anonyme et répondra (approbation/rejet) dans les 2 jours ouvrables. Le médicament sera livré à la pharmacie de l'hôpital où travaille le médecin prescripteur dans les 2 jours suivant l'approbation de la requête initiale ou renouvelée par le Médecin Responsable.</p>
Durée du programme	<p>Ce programme démarrera dès l'obtention de l'approbation du programme par les autorités nationales compétentes (FAGG/FAMPS) et dès la production et mise à disposition d'un lot de produit étiqueté pour ce MNP. La date de début est planifiée le 19 octobre 2017. Ce programme se déroulera jusqu'au remboursement du Lartruvo® en Belgique dans l'indication envisagée.</p> <p>En cas de refus de remboursement, le programme arrêtera le recrutement de nouveaux patients.</p> <p><i>Eli Lilly Benelux</i> se réserve la possibilité de revoir les critères d'inclusion lors de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La publication de nouvelles données scientifiques</li> <li>• Le ratio bénéfice/risque du Lartruvo(r)® change significativement</li> <li>• Lors de problèmes d'approvisionnement du marché</li> <li>• Nouveaux requis réglementaires</li> </ul> <p>Il n'y aura pas de demande de cohorte auprès de l'INAMI liée à ce programme.</p>
Conditions de distribution	<p>Lartruvo® sera gratuitement mis à disposition des patients individuels par <i>Eli Lilly Benelux</i>. Le médicament sera livré à la pharmacie de l'hôpital où travaille le médecin prescripteur dans les 3 jours suivant l'approbation de la requête initiale ou renouvelée par le Médecin Responsable</p> <p>La solution pour perfusion doit être préparée à l'aide d'une technique aseptique pour assurer la stérilité de la solution préparée. Chaque flacon est destiné à un usage unique.</p> <p>Les patients doivent être surveillés pendant la perfusion afin de détecter les signes et symptômes évocateurs de réactions liées à la perfusion dans un établissement disposant d'équipement de réanimation disponible.</p>
Responsable	<p><b>Médecin Responsable :</b></p> <p>Dr. Denise De Wiest Rue du Marquis 1/4B Markiesstraat Bruxelles 1000 Brussel +32486586990 de_wiest_denise@lilly.com</p> <p><b>Back-up :</b></p> <p>Dr. Michèle Sangeleer Rue du Marquis 1/4B Markiesstraat Bruxelles 1000 Brussel sangeleer_michele@lilly.com</p>

	<p><b>Adresse de contact pour toutes demandes et questions :</b></p> <p>E-mail : <a href="mailto:medinfo_belgium@lilly.com">medinfo_belgium@lilly.com</a>          FAX : 02/548.85.49</p>
<p>Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités.</p>	<p>Tout flacon de médicament inutilisé ou périmé doit être détruit par les méthodes appropriées et légales de l'institution, le plus rapidement possible après l'interruption du programme pour le patient en question. Les flacons destinés et livrés à l'attention d'un patient ne peuvent être utilisés que pour ce seul patient.</p> <p>Toute portion d'olaratumab non utilisée dans un flacon doit être détruite conformément aux requis légaux car le médicament ne contient pas d'agents conservateurs antimicrobiens.</p>
<p>Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves</p>	<p>Les effets indésirables suivants ont été notifiés :</p> <p><b>Réactions liées à la perfusion</b></p> <p>Lartruvo® est associé à un risque de réactions liées à la perfusion. <b>Contactez immédiatement votre médecin ou votre infirmier/ère si vous vous sentez mal pendant la perfusion.</b> Ci-dessous une liste des symptômes typiques des réactions liées à la perfusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• se sentir faible</li> <li>• fièvre</li> <li>• frissons</li> <li>• bouffées de chaleur</li> <li>• essoufflement</li> </ul> <p>D'autres symptômes peuvent également apparaître. Votre médecin peut envisager de ralentir ou d'interrompre la perfusion de Lartruvo® pour prendre en charge ces symptômes.</p> <p><b>Très fréquent</b> (survenant chez plus de 1 personne sur 10) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nausées</li> <li>• douleurs dans les muscles, les articulations ou les os (douleur musculo-squelettique)</li> <li>• diminution du nombre de globules blancs (notamment les neutrophiles et les lymphocytes qui peuvent augmenter le risque d'infection)</li> <li>• douleur ou lésions dans votre bouche ou votre gorge (mucite)</li> <li>• vomissements</li> <li>• diarrhées</li> <li>• céphalées</li> <li>• réactions liées à la perfusion</li> </ul> <p><b>Déclaration des effets secondaires</b></p> <p>Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la Notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé, Division Vigilance, Eurostation II, Place Victor Horta 40/40, B- 1060 Bruxelles (<a href="http://www.afmps.be">www.afmps.be</a> ou <a href="mailto:patientinfo@fagg-afmps.be">patientinfo@fagg-afmps.be</a>), ou directement à <i>Eli Lilly</i></p>

	<p><i>Benelux</i>, Rue du Marquis 1/4B, 1000 Brussels (<a href="mailto:safety_bemail-drug@lilly.com">safety_bemail-drug@lilly.com</a>)</p> <p>En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.</p>
Naam geneesmiddel	Lartruvo®
Naam actieve substantie	Olaratumab
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>Lartruvo® is als combinatietherapie met doxorubicine geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen met gevorderd wekedelensarcoom die niet in aanmerking komen voor curatieve behandeling met chirurgie of radiotherapie en die niet eerder zijn behandeld met doxorubicine.</p> <p>De aanbevolen dosis olaratumab is 15 mg/kg, via intraveneuze infusie toegediend op dag 1 en 8 van elke cyclus van 3 weken tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt. Lartruvo® wordt toegediend in combinatie met doxorubicine gedurende maximaal 8 behandelcycli, gevolgd door alleen Lartruvo® bij patiënten zonder ziekteprogressie. Doxorubicine wordt op dag 1 van elke cyclus gegeven, na de infusie van Lartruvo®.</p>
Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten	<p>De patiënten moeten aan volgende criteria voldoen om geïnccludeerd te worden in het programma:</p> <p><b>Inclusie criteria</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. De patiënt moet duidelijk en volledig ingelicht zijn door de behandelende arts en moet schriftelijk toestemming (Informed Consent) gegeven hebben vóór de start van het programma.</li> <li>2. De patiënt is <math>\geq 18</math> jaar bij de aanvang van het programma.</li> <li>3. De patiënt lijdt aan lokaal geavanceerd of metastatisch weke delen sarcoom (STS); welke diagnose histologisch of cytologisch is bevestigd en patiënt komt niet in aanmerking voor een curatieve behandeling met heelkunde of radiotherapie.             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Patiënten met een graad 1 liposarcoom mogen geïnccludeerd worden, indien er histologisch, cytologisch of radiografisch bewijs is van progressie naar een meer agressieve vorm.</li> <li>b. Patiënten met Kaposi sarcoom of stromale gastrointestinale tumoren (GIST) zijn uitgesloten.</li> <li>c. Nota: bewijs van progressie is nodig om deel te nemen aan het MNP voor patiënten die niet nieuw gediagnosticeerd werden..</li> </ol> </li> <li>4. De patiënt heeft meetbaar of niet-meetbare maar door de "Response Evaluation Criteria in Solid Tumours" (RECIST) criteria voor solide tumoren te evalueren ziekte. Tumoren binnen een vroeger bestraald veld, zijn bestempeld als niet-target letsels, tenzij progressie is gedocumenteerd of een biopsie is verkregen om het bestaan te bevestigen minstens 90 dagen na radiotherapie.</li> <li>5. De patiënt heeft een Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score van 0-2.</li> <li>6. De patiënt werd voordien niet behandeld met Doxorubicin.</li> </ol>

- a. De patiënt mag gelijk welk aantal voorafgaande behandelingen met systemische cytostatica ondergaan hebben voor geavanceerd/metastatische ziekte en is beschouwd een geschikte kandidaat voor behandeling met anthracyclines.
- b. Alle voorgaande behandelingen moeten voltooid zijn  $\geq 3$  weken (21 dagen) vóór de eerste dosis van Lartruvo®.
7. Er is een resolutie van alle nevenwerkingen en alle klinisch significante toxische effecten van vroegere locoregionale therapieën, heelkunde, radiotherapie, of systemische kanker behandelingen tot  $\leq$  graad 1 volgens de “National Cancer Institute- Common Terminology Criteria for Adverse Events” (NCI-CTCAE) versie 4.0.
8. De patiënt heeft adequate hematologisch, orgaan en stollings functie binnen de 2 weken (14 dagen) vóór de start van het programma.
  - a. Absolute aantal neutrofielen (ANC)  $\geq 1.5 \times 10^9/L$ . Granulocyte Colony Stimulating Factor (GCSF) mag niet toegediend worden binnen de 2 weken (14 dagen) voorafgaand aan de start van het programma.
  - b. Plaatjes  $\geq 100 \times 10^9/L$
  - c. Hemoglobine  $\geq 9.0$  g/dL. Er mogen geen transfusies gegeven worden binnen de 2 weken (14 dagen) vóór de start van het programma.
  - d. Creatinine clearance  $\geq 45$  mL/min (Cockcroft-Gault formule).
  - e. Proteïnurie  $< 1000$  mg per 24 uur (als routine urine analyse  $\geq 2+$  proteïnurie aangeeft)
  - f. Totale bilirubinemie valt onder de bovenste limiet van normaal (ULN), behalve voor patiënten met het syndroom van Gilbert, die een bilirubinemie  $< 3$  mg/dL moeten hebben.
  - g. Alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase (AST/ALT)  $\leq 3.0 \times$  ULN; indien er levermetastasen zijn, is een AST/ALT  $\leq 5 \times$  ULN aanvaardbaar.
  - h. De patiënt heeft een adequate stollingsfunctie gedefinieerd als INR (International Normalized Ratio) of PT (prothrombine tijd)  $\leq 1.5 \times$  ULN, en PTT of aPTT (partial thromboplastine tijd)  $\leq 1.5 \times$  ULN vóór de start van het programma.
9. De patiënt heeft een linker ventriculaire ejectiefractie (LVEF)  $\geq 50\%$  bevestigd vóór de start van de behandeling.
10. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd, moeten een negatieve zwangerschapstest op serum hebben binnen de 7 dagen vóór inclusie in het programma. Vrouwelijke patiënten in de vruchtbare leeftijd en mannen verbinden zich er toe hoogst betrouwbare contraceptiva te gebruiken tijdens het programma en tot 3 maanden na de laatste dosis van Lartruvo®.
11. De patiënt kan niet adequaat behandeld worden met de erkende en commercieel beschikbare alternatieve behandelingen, in

overeenstemming met de Europese klinische richtlijnen, omwille van efficaciteit- en/ of veiligheidsredenen.

12. De patiënt komt niet in aanmerking voor een klinische studie met Lartruvo® en een klinische studie in de overwogen indicatie van het programma.
13. De aanvraag wordt gedaan door een arts die ervaren is in oncologie en die onderneemt de toediening te observeren in een setting met reanimatieapparatuur en die de nodige zorgen neemt voor een veilige toediening.
14. De patiënt heeft een levensverwachting van minstens 3 maanden, volgens de voorschrijvende arts.

#### **Exclusie criteria**

1. De patiënt lijdt aan GIST of Kaposi sarcoom.
2. De patiënt is vroeger behandeld met Doxorubicin of komt niet in aanmerking voor behandeling met anthracyclines omwille van vroegere cardiotoxische behandelingen.
3. De patiënt heeft reeds radiotherapie van het mediastinum/ pericardium ondergaan.
4. De patiënt heeft een electieve ingreep gepland of zal een majeure heelkundige ingreep moeten ondergaan tijdens het programma.
5. De patiënt is ingeschreven of is gestopt met een andere studiebehandeling met een experimenteel product of een niet-erkend geneesmiddel of medisch apparaat binnen de 28 dagen vóór de start van het programma, of is tegelijkertijd ingeschreven in een ander medisch onderzoeksprogramma dat geacht wordt wetenschappelijk of medisch incompatiebel te zijn met het programma. Patiënten die deelnemen aan enquêtes of observationele studies mogen wel deelnemen aan dit programma.
6. De patiënt heeft een ongecontroleerde gelijktijdige ziekte, waaronder maar niet uitsluitend, een actieve infectie waarvoor parenterale antibiotica vereist zijn, symptomatisch congestief hartfalen (CHF), linker ventrikel dysfunctie (LVEF < 50%), ernstige myocard insufficiëntie, aritmieën, cardiomyopathie, of een psychiatrische stoornis of sociale situatie dat compliance met de voorwaarden van het programma in het gedrang zou brengen.
7. De patiënt lijdt aan onstabiele angina pectoris, of heeft een angioplastie of cardiale stent ondergaan of een myocard infarct gehad binnen de 6 maanden vóór de start van het programma.
8. De patiënt heeft een QTcB interval van > 450 msec voor mannen en > 470 msec voor vrouwen op EKG screening, gebruikmakend van de formule van Bazett.
9. De patiënt heeft een gekende actieve schimmel, bacteriële of virale

	<p>infectie, inbegrepen HIV en virale hepatitis (A,B,C) (screening is niet vereist).</p> <p>10. Lartruvo® moet onmiddellijk en definitief gestopt worden bij patiënten die een graad 3 of 4 infusie gerelateerde reactie vertonen.</p> <p>11. Vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.</p> <p>12. Overgevoeligheid aan Lartruvo®, of aan de hulpstoffen of chemisch of aan biologisch verwante producten.</p>
Looptijd	<p>Dit programma vangt aan van zodra het goedgekeurd wordt door de nationale competente autoriteiten (FAGG) en wanneer een MNP batch geproduceerd en beschikbaar is. De geplande startdatum is 19 oktober 2017. Het programma loopt totdat het product terugbetaald is in België in de desbetreffende indicatie.</p> <p>In het geval dat er geen terugbetaling wordt verkregen, worden er geen nieuwe patiënten meer opgenomen in het programma.</p> <p><i>Eli Lilly Benelux</i> heeft de mogelijkheid om de includering van nieuwe patiënten te herzien wanneer :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nieuwe informatie beschikbaar wordt,</li> <li>• de risico/baten analyse significant veranderd is,</li> <li>• de beschikbaarheid van het product in het gedrang is</li> <li>• de wetgeving veranderd is.</li> </ul> <p>Er zal geen cohorte aangevraagd worden bij het RIZIV.</p>
Distributievoorwaarden	<p>Lartruvo® wordt kosteloos ter beschikking gesteld voor individuele patiënten door <i>Eli Lilly Benelux</i>. Na goedkeuring van een initieel- of hernieuwingsaanvraag door de verantwoordelijke arts wordt het geneesmiddel binnen 3 werkdagen geleverd in de ziekenhuisapotheek waar de behandelende arts tewerkgesteld is.</p> <p>De oplossing voor infusie dient met een aseptische techniek bereid te worden om de steriliteit van de bereide oplossing te waarborgen. Elke flacon is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.</p> <p>Patiënten dienen gedurende de infusie nauwlettend opgevolgd te worden op klachten en verschijnselen van infusiegerelateerde reacties (IGR's) in een setting waar reanimatieapparatuur beschikbaar is.</p>
Verantwoordelijke	<p><b>Verantwoordelijke arts :</b></p> <p>Dr. Denise De Wiest        Rue du Marquis 1/4B Markiesstraat        Bruxelles 1000 Brussel        +32486586990        de_wiest_denise@lilly.com</p> <p><b>Back-up :</b></p> <p>Dr. Michèle Sangeleer        Rue du Marquis 1/4B Markiesstraat</p>

Bruxelles 1000 Brussel  
sangeleer\_michele@lilly.com

**Contactgegevens voor al de aanvragen en vragen :**

E-mail : medinfo\_belgium@lilly.com  
FAX : 02/548.85.49

<p>Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel</p>	<p>Alle ongebruikte of vervallen medicatie dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften van zodra de deelname van de patiënt aan het medisch noodprogramma wordt stopgezet. De medicatie geleverd op aanvraag voor een individuele patiënt in het kader van het medisch noodprogramma, kan enkel gebruikt worden voor die specifieke patiënt.</p> <p>Eventueel ongebruikte, in de flacon resterende porties olaratumab dienen vernietigd te worden, daar het product geen antimicrobiële conserveermiddelen bevat.</p>
<p>Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen</p>	<p>De volgende bijwerkingen zijn gemeld:</p> <p><b>Infusiereacties</b></p> <p>Lartruvo wordt in verband gebracht met infusiereacties. <b>Als u zich onwel voelt tijdens de infusie moet u dit onmiddellijk aan uw arts of verpleegkundige vertellen.</b> Hieronder staat een lijst met enkele typische verschijnselen die in verband staan met infusiereacties :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zich flauw voelen</li> <li>• koorts</li> <li>• rillingen</li> <li>• blozen</li> <li>• kortademigheid</li> </ul> <p>Ook andere verschijnselen kunnen voorkomen. Uw arts kan overwegen de Lartruvo-infusie langzamer te zetten of te onderbreken om deze verschijnselen te behandelen.</p> <p><b>Zeer vaak voorkomend</b> (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• misselijkheid</li> <li>• pijn in spieren, gewrichten of botten (skeletspierstelselpijn)</li> <li>• verlaging van het aantal witte bloedcellen (lage tellingen), waaronder neutrofielen en lymfocyten, wat het risico op infectie kan verhogen</li> <li>• pijn of zweren in de mond of keel (mucositis)</li> <li>• braken</li> <li>• diarree</li> <li>• hoofdpijn</li> <li>• infusiegerelateerde reacties</li> </ul> <p><b>Het melden van bijwerkingen</b></p> <p>Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in de bijsluiter vermeld zijn. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Eurostation II, Victor Hortaplein 40/40, B-1060 Brussel (<a href="http://www.fagg.be">www.fagg.be</a> of <a href="mailto:patientinfo@fagg-afmps.be">patientinfo@fagg-afmps.be</a>), of rechtstreeks naar <i>Eli Lilly Benelux</i> Markiesstraat 1/4b, 1000 Brussel (<a href="mailto:safety_bemail-drug@lilly.com">safety_bemail-drug@lilly.com</a>).</p> <p>Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.</p>